



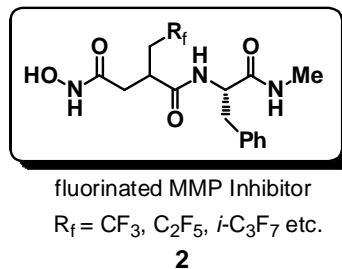
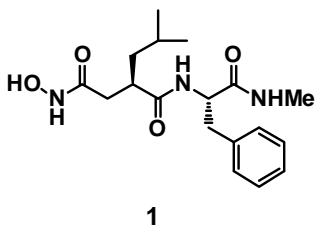
お茶の水女子大学
大学院 人間文化創成科学
研究科 自然・応用科学系
准教授・博士(工学)
矢島 知子

平成 5 年 東京工業大学工学部卒業
平成 7 年 東京工業大学理工学研究科
化学工学専攻修士課程修了
平成 8 年 日本学術振興会特別研究員
平成 9 年 東京工業大学理工学研究科
化学工学専攻博士課程修了
平成 10 年 お茶の水女子大学理学部
化学科助手
平成 19 年 お茶の水女子大学
人間文化創成科学研究科 助教
平成23年 現職

新規含フッ素 MMP 阻害剤の合成と活性評価

諸論

マトリクスメタロプロテアーゼ (MMP) は、メタロプロテアーゼの一群で、多くは細胞外マトリックスの分解をつかさどり、現在 30 近くの種類が報告されている。中でも MMP-3 は関節リウマチ、MMP-9 は癌の浸潤、偏頭痛と関連することが報告されており、その阻害剤の開発はそれら疾病の治療、マーカー診断法の開発につながると期待できる。これまでに良好な阻害作用を示した化合物に、右に示すようなフェニルアラニン、もしくはトリプトファンを有するジペプチド型化合物 **1** がある。

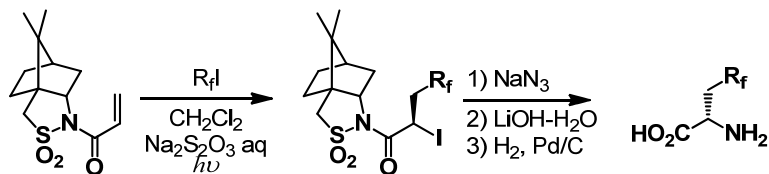


この阻害剤が、MMP に対

して高い活性を示している理由として、ヒドロキサム酸部位が MMP の Zn^{2+} と、アルキル基が MMP の疎水ポケットとよく相互作用していると考えられる。しかしながら、これまで開発された阻害剤は、多く存在する MMP への阻害選択性が低かったり、ジペプチド型のために代謝を受け易かったりといった問題点も多く、十分なものではなかった。このような背景の中、新規含フッ素 MMP 阻害剤 **2** を設計した。既存の MMP 阻害剤 **1** のアルキル部をペルフルオロアルキル基とすることで、その疎水性の増大による活性の向上および、代謝安定性の増大が得られると考えられる。

しかしながら、光学活性含フッ素アミノ酸類の合成は、フッ素の特有の性質から困

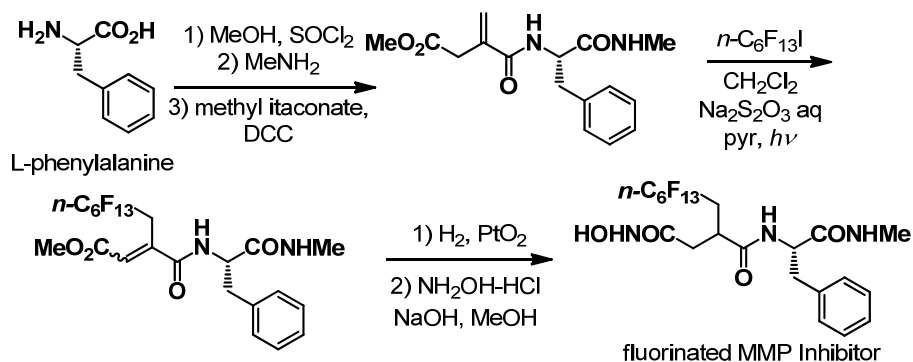
難であり、その合成法の報告例はあまりない。このような状況の中、我々はヨウ化ペルフルオロアルキルの光ラジカル付加を利用した光学活性含フッ素アミノ酸の合成法を開発しており¹、この手法を改良すればデザインした化合物群の合成は可能であると考えた。



そこで本研究では、デザインした一連の新規含フッ素 MMP 阻害剤を合成し、生理活性試験を行い、その構造—生理活性相関を明らかにすることを目的とした。このことは MMP の関与するリウマチ、偏頭痛、癌といった疾病の生化学的研究の発展に寄与し、診断、治療薬への開発とつながると考えた。

実験結果

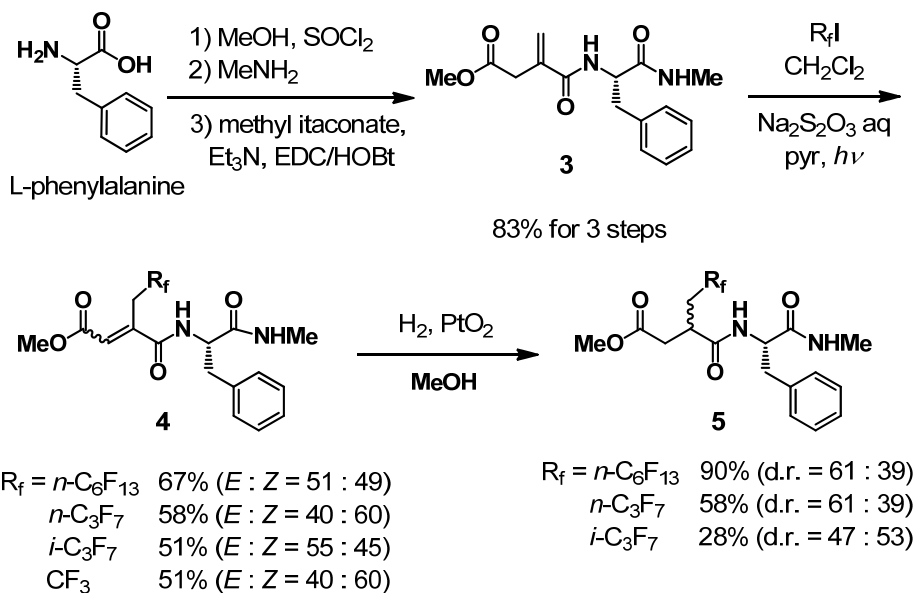
はじめに、デザインした MMP 阻害剤を下に示すスキームのような合成計画を行った。



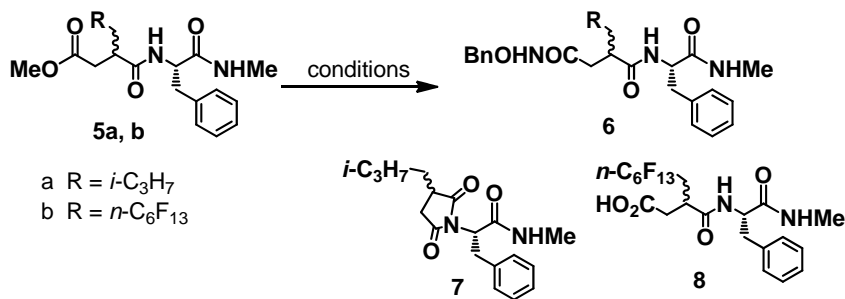
市販のフェニルアラニンを出発物として 3 段階でオレフィンを得、鍵反応となる光ペルフルオロアルキル化を行うことにした。ここで、これまでの経験より、脱離を伴ってオレフィンが得られると考えた。この化合物に水素添加、メチルエステル部のヒドロキサム化を行うことにより目的生成物を得ることを計画した。

計画に従い、合成を行った。オレフィン **3** は、フェニルアラニンを出発物として 3 段階 8 3 % の収率で合成できた。このオレフィンに対し、開発したヨウ化ペルフルオロアルキルのラジカル付加反応を行った。その結果、反応は予想通り HI の脱離を伴って進行し、6 7 % の収率で生成物の E/Z=1:1 混合物 **4** を得た。更に、このオレフィン

に対し酸化白金を触媒とする水素添加を行ったところ、90%の収率で60:40のジアステレオマー混合物**5**を得た。



様々なペルフルオロアルキルで試みたところ、どの場合にも目的とする生成物を得ることができた。次に、ヒドロキサム化を試みた。

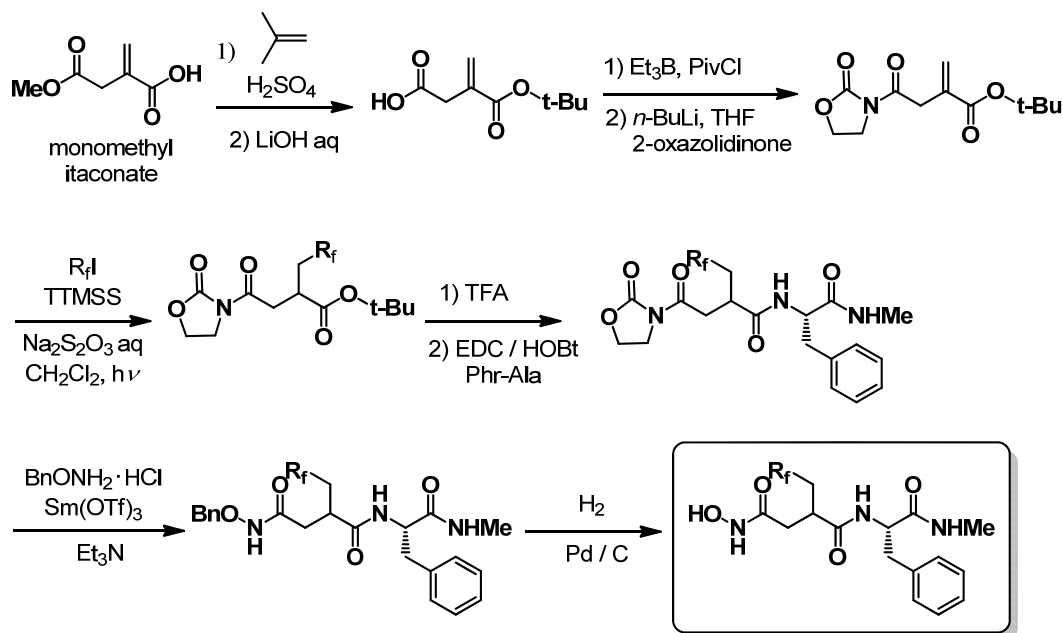


entry	substrate	conditions	product
1	5a	BnONH ₂ ·HCl (1.0 eq.) LHMDS (5.1 eq.), THF, -78°C	7
2	5a	BnONH ₂ ·HCl (10 eq.) Et ₃ N (15 eq.), THF, r. t.	n.r.
3	5b	1) NaOH aq (1.5 eq.), EtOH, r.t. 2) <i>i</i> -BuO ₂ CCl (1.2 eq.), Et ₃ N (1.4 eq.), BnONH ₂ (2 eq.)	8

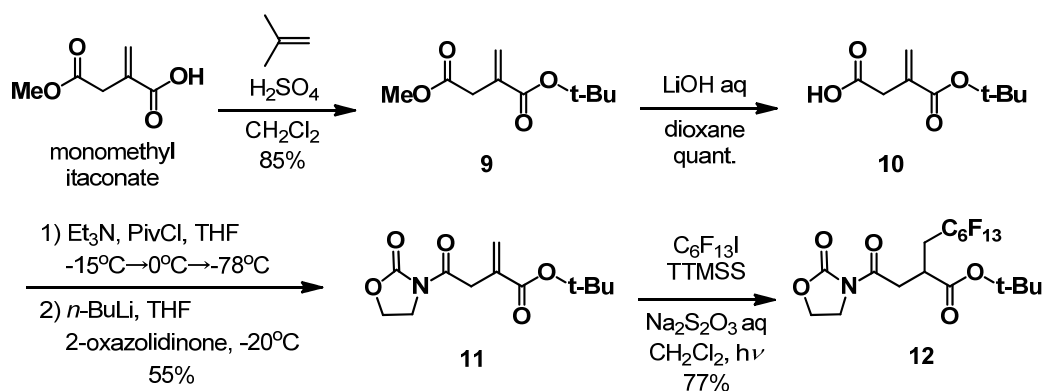
O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と LHMDS を用いたとき、望む生成物**6**ではなく環化物**7**を得た(entry 1)。また、塩基としてトリエチルアミンを用いたときは反

応が進行しなかった(entry 2)。メチルエステルをカルボン酸に変換してからベンジルヒドロキサム化を試みた場合は、カルボン酸 **8** を得たのみだった(entry 3)。

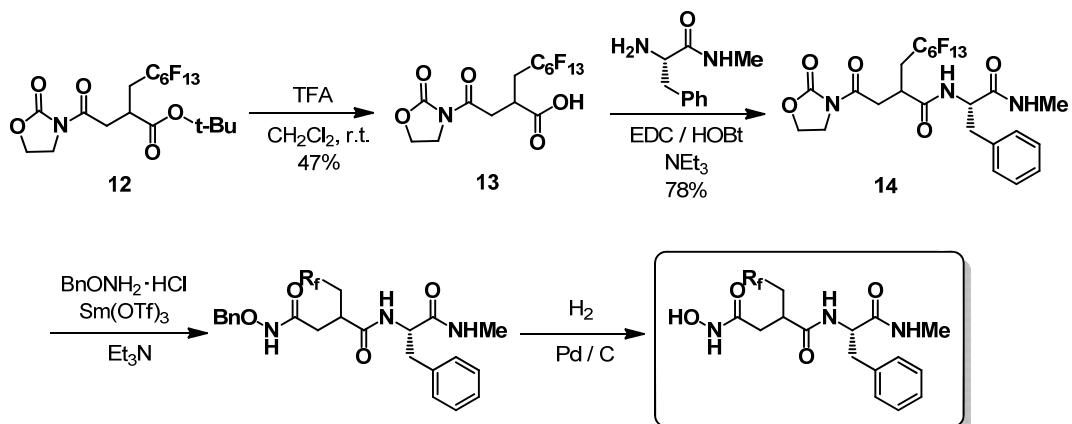
このように、フリーの NH を有する基質では、環化等の副反応が進行してしまうことから、合成計画を変更した。新しい経路では、これまで NHMe であった部分をオキサゾリジノンとすることで、環化を防ぐこととした。



スキームに従い、ペルフルオロアルキル化までの反応を行った。



モノメチルイタコン酸のカルボン酸を保護し、メチルエステルをカルボン酸とした後、混合酸無水物法を用いてオレフィン **11** を合成した。**11** へのペルフルオロアルキル化は水素源としてトリストリメチルシリランを添加してヒドロペルフルオロアルキル化を行った。反応は速やかに進行し、フッ素化体 **12** を得た。



さらに、トリフルオロ酢酸により **12** をカルボン酸へと変換し、フェニルアラニンとの縮合を行い、良好な収率でジペプチド **14** を得た。現在、オキサゾリジノンの脱保護およびヒドロキサム化について検討を行っている。

結論と今後の展望

本研究では新規含フッ素 MMP 阻害剤のデザインと合成を行った。今後、ターゲット化合物の合成、およびその生理活性試験を行う予定である。ここで得られた合成に関する知見は、この他の含フッ素化合物の合成に広く応用できるものであり、医薬品分野のみならず、材料分野でも期待できる成果を得ることができたと考えている。

謝辞

研究助成を頂きましたサッポロ生物科学振興財団に深く感謝致します。また、本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました共同研究者の方々に御礼申し上げます。

参考文献

1. Yajima, Tomoko; Nagano, Hajime; *Org. Lett.*, **2007**, 9 (13), 2513–2515. Tono, Takayuki; Nishikawa, Aya; Yajima, Tomoko; Nagano, Hajime; Mikami, Koichi; *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1331-1335. Yajima, Tomoko; Tono, Takayuki; Nagano, Hajime; Tomita, Yuichi; Mikami, Koichi; *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2461-2464. Hirokane Rie, Yamaguchi Kanako, Yajima Tomoko, *Peptide Science; in press.*